FLOSEAL Hemostatic Matrix, 5 mL

ENG

Instructions for Use

DO NOT INJECT INTRAVASCULARLY

FLOSEAL Hemostatic Matrix, also referred to as FLOSEAL Matrix, must not be injected into blood vessels.

Device Description:

FLOSEAL Hemostatic Matrix consists of a bovine-derived Gelatin Matrix component, a human-derived Thrombin component, applicator tips, and several mixing accessories. The mixing accessories include a syringe with an integral female Luer connector, a Thrombin bowl, a pre-filled Sodium Chloride Solution syringe and a vial adapter for needle-free reconstitution. The accessories are included to facilitate the reconstitution and mixing of the Thrombin into the Gelatin Matrix. Applicator tips are included to facilitate the delivery of FLOSEAL Matrix to the site to be treated. (For specific package contents, see Table in "How Supplied" section.)

The Gelatin Matrix consists of cross-linked gelatin granules and is provided sterile and non-pyrogenic in a standard disposable syringe. The Thrombin (Human) is a sterile, non-pyrogenic, freeze-dried, vapor-heated and solvent/detergent treated powder preparation made from pooled human plasma. The Sodium Chloride Solution is a sterile, non-pyrogenic solution. After reconstitution of the lyophilized Thrombin with Sodium Chloride Solution, the resulting Thrombin solution contains 500 IU/mL Thrombin (Human).

Thrombin (Human) is prepared from pooled human plasma through a series of separation and filtration steps followed by incubation of the solution with calcium chloride in order to activate prothrombin to Thrombin. The Thrombin (Human) solution subsequently undergoes ultra / diafiltration, vapor heat treatment, solvent / detergent treatment, sterile filtration and freeze-drying.

Thrombin (Human) is made from pooled human plasma obtained from U.S. licensed plasma collection centers. The two-step vapor heat and solvent/detergent treatment used in its manufacture has been shown to be capable of significant viral reduction. However, no procedure has been shown to be completely effective in removing viral infectivity from derivatives of human plasma (see Warnings).

The manufacturing procedure for FLOSEAL Matrix includes processing steps designed to reduce the risk of viral transmission. Several steps are included in the manufacture of the Gelatin Matrix component that reduce the risk of viral transmission. The virus reduction factors (expressed as $\log_{10}$) for the manufacture of the Gelatin Matrix component are provided in the table below.

Reduction Factors for Virus Removal and/or Inactivation during the Manufacture of Gelatin Matrix

	Virus Reduction Factor of Virus Tested	
Manufacturing Step	**BVDV***	**PPV***
Base Treatment (NaOH)	>5.4	4.0
Chemical Cross-linking	>5.0	1.1
Heat Treatment	>6.5	1.9

***BVDV:** Bovine viral diarrhea virus, a model for Hepatitis C virus; **PPV**: Porcine parvovirus, a model for non-enveloped viruses, among those, Hepatitis A virus.

A two-step vapor heating and solvent/detergent viral inactivation treatment process is included in the manufacture of Thrombin. The virus reduction factors (expressed as $\log_{10}$) for Thrombin are provided in the table below.

Reduction Factors for Virus Removal and/or Inactivation Thrombin Component						
	Mean Reduction Factors [$\log_{10}$] of Virus Tested					
Manufacturing Step	**HIV-1**	**HAV**	**BVDV**	**PRV**	**MMV**	**B19V**
Thrombin precursor mass capture	3.2	1.5	1.8	2.5	1.2	1.7
Vapor Heat Treatment	>5.5	>4.9	>5.3	>6.7	1.0	>4
Solvent/Detergent Treatment	>5.3	n.d	>5.5	>6.4	n.d.	n.d.
Ion Exchange Chromatography	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3.6	n.d.
Overall Reduction Factor (ORF)	>14.0	>6.4	>12.6	>15.6	5.8	>5.7

n.d. = not determined

HIV-1: Human immunodeficiency virus 1; **HAV**: Hepatitis A virus; **BVDV**: Bovine viral diarrhea virus, a model for Hepatitis C virus; **PRV**: Pseudorabies virus, a model for enveloped DNA viruses, among those Hepatitis B virus; **MMV**: Mice minute virus, a model for Human Parvovirus B19; **B19V**: Human Parvovirus B19.

FLOSEAL Matrix is the combination of the Gelatin Matrix component and the reconstituted Thrombin (Human) component. Thrombin must be added to the Gelatin Matrix component prior to use. FLOSEAL Matrix is biocompatible and resorbed within 6 to 8 weeks, consistent with normal wound healing. FLOSEAL Matrix is intended only for topical administration.

Indications:

FLOSEAL Matrix is indicated in surgical procedures (other than in ophthalmic) as an adjunct to hemostasis when control of bleeding, ranging from oozing to spurting, by ligature or conventional procedures is ineffective or impractical.

Contraindications:

- Do not inject or compress FLOSEAL Matrix into blood vessels. Do not apply FLOSEAL Matrix in the absence of active blood flow, e.g., while the vessel is clamped or bypassed, as extensive intravascular clotting and even death may occur.
- To avoid a risk of allergic-anaphylactoid reaction and/or thromboembolic events, which may be life-threatening, do not inject FLOSEAL Matrix into a vessel or tissue.
- Do not use FLOSEAL Matrix in the closure of skin incisions because it may interfere with the healing of the skin edges due to mechanical interposition of gelatin.
- Do not use FLOSEAL Matrix in patients with known allergies to materials of bovine origin.

Warnings:

- FLOSEAL Matrix contains Thrombin made from human plasma. Products made from human plasma may contain infectious agents, such as viruses, that can cause disease. The risk that such products will transmit an infectious agent has been reduced by screening plasma donors for prior exposure to certain viruses, by testing for the presence of certain current virus infections, and by inactivating and removing certain viruses. Despite these measures, such products can still potentially transmit disease. Because this product is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g., viruses, and theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent. ALL infections thought by a physician possibly to have been transmitted by this product should be reported by the

physician or other healthcare provider to Baxter Healthcare Corporation. The physician should discuss the risks and benefits of this product with the patient.

- FLOSEAL Matrix is not intended as a substitute for meticulous surgical technique and the proper application of ligatures or other conventional procedures for hemostasis. FLOSEAL Matrix is effective on surgical bleeding, from oozing to spurting, and is not intended to be used as a prophylactic hemostatic agent.
- Excess FLOSEAL Matrix (material not incorporated in the hemostatic clot) should always be removed by gentle irrigation from the site of application. Meticulous irrigation is required when used in, around, or in proximity to foramina in bone, areas of bony confine, the spinal cord, the brain and/or cranial nerves.
- FLOSEAL Matrix should not be used in the presence of infection. FLOSEAL Matrix should be used with caution in contaminated areas of the body. If signs of infection or abscess develop where FLOSEAL Matrix has been applied, re-operation may be necessary in order to remove the infected material and allow drainage.
- FLOSEAL Matrix swell volume is approximately 20% after product is applied and surgeons should consider its potential effect on the surrounding anatomic areas. Maximum swell volume is achieved within about 10 minutes.
- The safety and effectiveness of FLOSEAL Matrix for use in ophthalmic procedures has not been established.
- FLOSEAL Matrix should not be used for controlling intrauterine post-partum bleeding or menorrhagia.
- The safety and effectiveness of FLOSEAL Matrix has not been established in children and pregnant women.
- Do not use air to remove residual FLOSEAL Matrix from Applicator tip.

Precautions:

General

- For single use only. Do not resterilize.
- As with other hemostatic agents, clinicians should be aware of the potential risk of inadvertent intravascular uptake of flowable hemostatic material, particularly during surgical procedures which require exposure and opening of large or multiple veins (venous plexi). This may potentially result in life-threatening thromboembolic events, either at the time of application or in the post-operative period.
- Since the Thrombin Solution can be denatured by contact with solutions containing alcohol, iodine, or heavy metal ions, FLOSEAL Matrix should not be applied before the application site is cleaned to remove any antiseptics that may contain such substances.
- When placed into cavities or closed tissue spaces, gentle approximation is advised.
- As with other hemostatic agents, do not aspirate FLOSEAL Matrix into extracorporeal cardiopulmonary bypass circuits or autologous blood salvage circuits. It has been demonstrated that fragments of collagen based hemostatic agents may pass through 40 µm transfusion filters of blood scavenging systems.
- Do not use FLOSEAL Matrix on bone surfaces where adhesives, such as methylmethacrylate or other acrylic adhesives, will be required to attach a prosthetic device. Microfibrillar collagen has been reported to reduce the strength of methylmethacrylate adhesives used to attach prosthetic devices to bone surfaces.
- FLOSEAL Matrix should not be used for the primary treatment of coagulation disorders.
- The safety and effectiveness of the combined use of FLOSEAL Matrix with antibiotic solutions or powders has not been established.

- The safety and effectiveness for use in neurosurgical and urological procedures has not been established through randomized clinical studies.
- In urological procedures, FLOSEAL Matrix should not be left in the renal pelvis or ureters to eliminate the potential foci for calculus formation.
- Post-marketing experience demonstrates that the non-indicated use of FLOSEAL Matrix as a prophylactic agent against rebleeding, a lack of thorough irrigation of excess product, or other clinical factors may lead to an increased inflammatory reaction that may prolong the absorption of FLOSEAL Matrix beyond 6-8 weeks. This reaction may interfere with post-operative follow-up and clinical decision making.
- The Applicator tips should not be cut.

Information for Patients

- Some viruses, such as human parvovirus B 19, are particularly difficult to remove or inactivate at this time. Human parvovirus B 19 most seriously affects pregnant women, or immune-compromised individuals. Symptoms of human parvovirus B 19 infection include fever, drowsiness, chills, and runny nose followed about two weeks later by a rash, and joint pain. Patients should be encouraged to consult their physician if such symptoms appear.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

- Long-term animal studies to evaluate the carcinogenic potential of FLOSEAL Matrix or studies to determine the effect of FLOSEAL Matrix on fertility have not been performed.

Use in Pregnancy

- It is not known whether FLOSEAL Matrix can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. FLOSEAL Matrix should be administered to a pregnant woman only if clearly needed.

FLOSEAL Matrix Adverse Events:

In a randomized prospective, concurrently controlled clinical trial using FLOSEAL Matrix containing bovine Thrombin, a total of 309 patients received FLOSEAL Matrix or the Control (Gelatin Sponge + Thrombin). The most common adverse events recorded during and after the application of the hemostatic agents were anemia, atrial fibrillation, infection, and hemorrhage. The following is a complete list of adverse events reported in greater than 1% of patients that were observed in the pivotal clinical trial for the FLOSEAL Matrix group. The corresponding adverse events for the Control group are listed for comparison. None of the adverse events that occurred were judged by the surgeon to be “Probably Related” to the use of FLOSEAL Matrix.

Adverse Events Reported in Greater than 1% of Patients in the FLOSEAL Matrix Clinical Trial Patients		
Adverse Event	**FLOSEAL Matrix**	**Control (Gelatin Sponge + Thrombin)**
Anemia	12 (8%)	7 (4%)
Fibrillation Atrial	10 (6%)	8 (5%)
Infection	10 (6%)	11 (7%)
Hemorrhage	6 (4%)	6 (4%)
Pneumonia	6 (4%)	2 (1%)
Urinary Tract Infection	6 (4%)	3 (2%)
Rash	5 (3%)	3 (2%)
Edema	5 (3%)	1 (<1%)
Hypotension	4 (3%)	2 (1%)
Respiratory Distress	4 (3%)	3 (2%)
Confusion	4 (3%)	0 (0%)
Dural Tear	4 (3%)	4 (3%)
Fibrillation Ventricular	4 (3%)	3 (2%)
Arrhythmia	4 (3%)	0 (0%)
Heart Failure Right	3 (2%)	2 (1%)
Thrombosis Arterial	3 (2%)	8 (5%)
Fever	3 (2%)	2 (1%)
Atelectasis	3 (2%)	1 (<1%)
Pleural Effusion	3 (2%)	5 (3%)
Counts reflect number of patients in each treatment group reporting one or more adverse events that map to a Modified COSTART 5th edition body system. At each level of summarization (Adverse Event), patients are only counted once.		

Other adverse events observed in 1% or less of the FLOSEAL Matrix clinical trial patients were myocardial infarction, cellulitis, pneumothorax, pain, cerebrovascular accident, hallucination, paresthesia, bradycardia, abscess, diarrhea, urinary retention, dehiscence, skin ulcer, transfusion reaction, dyspnea, heart arrest, lung edema, back pain, ventricular tachycardia, neuropathy, acute kidney failure, kidney tubule necrosis, gastritis, nausea, nausea and vomiting, skin rash, hyperglycemia, and heel ulcer.

The following adverse events, all rated "mild", were deemed by the surgeon to be "Possibly Related" to the use of FLOSEAL Matrix: anemia (2 patients, 1%), mild post-operative bleeding (1 patient, <1%), and local inflammation (1 patient, <1%). No other adverse events were deemed by the surgeon to be related to the use of FLOSEAL Matrix.

Allergic reactions may be encountered in people who are sensitive to bovine materials.

Gelatin-Based Hemostatic Agents Adverse Events:

- Gelatin-based hemostatic agents may serve as a nidus for infection and abscess formation and have been reported to potentiate bacterial growth.
- Giant cell granulomas have been observed at implant sites when used in the brain.
- Compression of the brain and spinal cord resulting from the accumulation of sterile fluid has been observed.

- Multiple neurologic events were reported when absorbable gelatin-based hemostatic agents were used in laminectomy operations, including cauda equina syndrome, spinal stenosis, meningitis, arachnoiditis, headaches, paresthesias, pain, bladder and bowel dysfunction, and impotence.
- The use of absorbable gelatin-based hemostatic agents during the repair of dural defects associated with laminectomy and craniotomy operations, has been associated with fever, infection, leg paresthesias, neck and back pain, bladder and bowel incontinence, cauda equina syndrome, neurogenic bladder, impotence, and paresis.
- The use of absorbable gelatin-based hemostatic agents has been associated with paralysis, due to device migration into foramina in the bone around the spinal cord, and blindness, due to device migration in the orbit of the eye, during lobectomy, laminectomy and repair of a frontal skull fracture and lacerated lobe.
- Foreign body reactions, "encapsulation" of fluid, and hematoma have been observed at implant sites.
- Excessive fibrosis and prolonged fixation of a tendon have been reported when absorbable gelatin-based sponges were used in severed tendon repair.
- Toxic shock syndrome was reported in association with the use of absorbable gelatin-based hemostats in nasal surgery.
- Fever, failure of absorption, and hearing loss have been observed when absorbable hemostatic agents were used during tympanoplasty.

Human Thrombin Adverse Events:

As with any other plasma derivatives, anaphylactoid or anaphylactic reactions may occur in rare cases. No adverse events of this type were reported during the course of clinical trials using a different product containing the same human thrombin component. Mild reactions can be managed with antihistamines; severe hypotensive reactions require immediate intervention using current principles of shock therapy.

Equivalence of Bovine and Human Thrombin:

The performance of FLOSEAL Matrix containing human thrombin was compared to that of original FLOSEAL Matrix (containing bovine thrombin) in a bleeding liver square model in pigs.

Blood flow rates for the lesions created in the pig liver model were recorded at specific time points and statistically analyzed by the method of Blackwelder and Chang modified for continuous variables. This analysis demonstrates that the performance of FLOSEAL Matrix (human thrombin) is equivalent to the performance of FLOSEAL Matrix (bovine thrombin) with a p-value of < 0.001 at each of the time intervals.

In addition, each lesion was subjectively scored for bleeding at each time point. These data points were analyzed using the method of Blackwelder and Chang for proportions. The results for all lesions in all animals showed FLOSEAL Matrix (human thrombin) and FLOSEAL Matrix (bovine thrombin) were equivalent for each of the time intervals with a p-value of 0.015.

Clinical Studies:

Study Design and Objectives: A prospective, randomized, controlled, multi-center, multi-specialty study was conducted using a formulation of FLOSEAL Matrix containing bovine thrombin, and Sodium Chloride as the diluent. Three hundred and nine (309) patients were enrolled at 10 centers. The objective of the study was to evaluate the safety and effectiveness of FLOSEAL Matrix compared to a commercially available control hemostat, Absorbable Gelatin Sponge, USP ("Gelatin Sponge") + Thrombin, in controlling intraoperative bleeding. This study was designed to show that the FLOSEAL Matrix success rate was equivalent to the success rate for the Control. Patients undergoing surgery in cardiac, vascular or spinal/orthopedic surgical specialties were included.

Patients were randomized only after it was determined that the bleeding could not be controlled using conventional approaches (e.g. direct pressure, sutures and/or cautery) because of their ineffectiveness or impracticality. Success at achieving hemostasis was defined as cessation of bleeding within 10 minutes following application of the agent. The primary endpoint was hemostasis success for the first treated bleeding site. A secondary endpoint was time to hemostasis for the first treated bleeding site. Although multiple bleeding sites in the same patient were treated, only the first treated bleeding site was used to determine primary effectiveness, as this was the only site that was truly randomized.

Clinical Study Results:

Primary Endpoint: The primary endpoint, cessation of bleeding within 10 minutes of the first lesion, achieved a success rate of 96% in the FLOSEAL Matrix group and 77% in the Control group. Treatment and Control were shown to be equivalent using the Blackwelder and Chang test, using a Δ (clinically significant difference) of 0.15 ($p<0.0001$). The difference between Treatment and Control was also shown to be statistically significant using the Cochran-Mantel-Haenszel test ($p<0.001$).

Primary endpoint data were stratified for individual surgical specialties, and the results are summarized in the table below:

Hemostasis Within 10 minutes – First Lesion Only (Intent-to-Treat Patients)		
Patient Category	**FLOSEAL Matrix**	**Control**
All Patients	96% (149/156)	77% (118/153)
Cardiac	94% (45/48)	60% (27/45)
Vascular	93% (40/43)	76% (35/46)
Spinal/Orthopedic	98% (64/65)	90% (56/62)

In the cardiac cohort, 88 of the 93 patients (95%) underwent surgery with extracorporeal cardiopulmonary bypass. FLOSEAL Matrix was used for hemostasis prior to heparin reversal by the administration of protamine sulfate in 19 of 46 patients. Protamine sulfate reverses the anticoagulative effects of heparin. Results for hemostasis at 10 minutes for the heparinized patients in both the FLOSEAL Matrix and Control groups, before and after protamine sulfate reversal of heparin, are shown in the table below:

Hemostasis Success at 10 Minutes Before and After Protamine Administration (Cardiac Patients Only)		
Group	**Before Protamine**	**After Protamine**
FLOSEAL Matrix	89% (17/19)	96% (26/27)
Control	36% (5/14)	75% (21/28)

The success rate for FLOSEAL Matrix did not appear to be affected by whether or not the patient had received protamine sulfate administration. This was demonstrated by the fact that the success rate for FLOSEAL Matrix before protamine sulfate administration was similar to the success rate after protamine sulfate administration whereas the Control hemostat success rate was clearly lower before protamine sulfate reversal of heparin was administered.

Secondary Endpoint: A secondary endpoint was time to hemostasis for the first treated bleeding site. The data for time to hemostasis are summarized in the table below.

Cumulative Percent of Patients with Complete Hemostasis First Lesion (Protocol Valid Patients*)		
Time Interval	**FLOSEAL Matrix**	**Control**
0 – 1 minute	41% (62/153)	21% (32/150)
1 – 2 minutes	69% (106/153)	32% (48/150)
2 – 3 minutes	85% (130/153)	48% (72/150)
3 – 6 minutes	93% (143/153)	68% (102/150)
6 – 10 minutes	97% (149/153)	77% (115/150)
**Six (6) patients, 3 in the FLOSEAL Matrix group and 3 in the Control group, were excluded because of protocol deviations in measuring hemostasis for the first treated bleeding site.*		

When the data were stratified by surgical specialty, the median times to hemostasis were shorter for the FLOSEAL Matrix group than for the Control group in all specialties. The median times are summarized in the table below.

Time to Hemostasis First Lesion Only (Protocol Valid Lesions)		
	Median Time to Hemostasis in minutes (95% Confidence Interval*)	
Patient Category	**FLOSEAL Matrix**	**Control**
All Patients	2.0 (1.5, 2.5)	6.0 (5.5, 6.0)
Cardiac	2.8 (2.0, 4.0)	8.0 (6.0, 8.5)
Vascular	2.5 (2.0, 4.0)	6.5 (4.5, 8.0)
Spinal/Orthopedic	1.5 (1.0, 1.5)	3.0 (2.0, 4.5)

*Confidence interval using a Bonferroni correction.

Pre-Clinical Study Results:

A pre-clinical study was conducted in a heparinized rabbit liver punch and laceration model to evaluate the hemostatic efficacy of FLOSEAL Matrix product prepared with human Thrombin VH S/D and with either calcium chloride or sodium chloride as the diluent. The study found no differences in the hemostatic efficacy of FLOSEAL Matrix product where human Thrombin VH S/D was reconstituted with either calcium chloride or sodium chloride.

Use of FLOSEAL Matrix as a Hemostatic Agent for Nasal/Sinus Bleeding:

FLOSEAL Matrix (bovine thrombin) has been used as a hemostatic agent for the control of operative and post-operative bleeding (epistaxis) during nasal/sinus surgery in 18 patients (30 application sites). Patients were followed for 24 hours following surgery and all complications and episodes of epistaxis were recorded during this period. Intraoperative bleeding stopped in 30 of 30 (100%) application sites. No intraoperative complications were reported in this group. One patient presented with epistaxis 6 hours postoperatively; this patient was treated uneventfully and released from the hospital on the first postoperative day.

How Supplied:

FLOSEAL Matrix is provided in the configuration shown in the table below.

FLOSEAL Hemostatic Matrix Configuration	
Gelatin Matrix Component	Thrombin Component
• 1 x 5 mL Syringe with Gelatin Matrix • 1 x 5 mL Syringe for Matrix preparation with integral female Luer connector • 1 x Bowl for Thrombin • 1 x "Thrombin" sticker for Bowl • 2 x Applicator tips	• 1 x vial Thrombin (Human), Vapor Heated, Solvent/ Detergent treated, 2500 IU • 1 x Pre-filled 0.9% Sodium Chloride Solution syringe, 5 mL, USP Injection • 1 x Needle-free vial adapter • 1 x "Thrombin" sticker for syringe

The package also includes this FLOSEAL Hemostatic Matrix Instructions for Use.

Directions for Use:

Thrombin must be added to the Gelatin Matrix prior to use.

The pre-filled Sodium Chloride Solution syringe is intended for use in the preparation of the Thrombin solution and should only be used for this purpose.

Inspect the integrity of the contents of the FLOSEAL Matrix package. If the packaging or vials have been damaged or opened, do not use.

Opening the Package

- Place the Thrombin vial, pre-filled Sodium Chloride Solution syringe, and the vial adapter outside of the sterile field.
- Open the outer package containing the Gelatin Matrix Component and deliver the sterile inner package to the sterile field. Once transferred to the sterile field, the inner package may be opened at any time.

Preparing the Thrombin Solution

- Remove the packaging and Luer cap from the pre-filled Sodium Chloride Solution syringe. Remove the plastic flip-off cap from the Thrombin vial. Disinfect the rubber stopper of the Thrombin vial with a germicidal solution and allow to dry. Do not use iodine-containing preparations such as betadine for disinfection.
- Remove the lid from the vial adapter packaging. While gripping the vial adapter packaging, attach the pre-filled Sodium Chloride Solution syringe to the Luer connector of the vial adapter and remove the remaining packaging from the vial adapter.
- While holding the vial adapter, pierce the rubber stopper of the Thrombin vial. Transfer the entire contents of the Sodium Chloride Solution syringe into the Thrombin vial. Leave the syringe attached to the vial adapter and affix the "Thrombin" sticker to it.
- Gently swirl the Thrombin vial with vial adapter and syringe attached until the Thrombin is completely dissolved. Once reconstituted, the Thrombin Solution can be used immediately or may be stored in the vial up to four (4) hours.
- Aspirate the Thrombin Solution into the syringe now labeled "Thrombin".
- The vial may be vented briefly prior to aspiration to facilitate the transfer of the solution into the syringe. Loosen the syringe connection a quarter (1/4) turn then re-tighten. Ensure that the syringe and vial adapter are firmly connected prior to drawing the solution into the syringe.

- After transfer is complete, disengage the syringe containing Thrombin Solution from the vial adapter.
- Place the Thrombin bowl provided in the Gelatin Matrix Component package onto the sterile field and apply the “Thrombin” sticker to it. Transfer the Thrombin Solution from the syringe into the sterile field by dispensing its contents into the Thrombin bowl.
- Discard the empty Thrombin vial, the vial adapter, and the syringe labeled “Thrombin” appropriately.

Mixing the Thrombin Solution into the Gelatin Matrix

- An empty 5 mL syringe with an integral female Luer connector is provided with the Gelatin Matrix Component. Using this syringe, aspirate the Thrombin Solution from the Thrombin bowl into this empty 5 mL syringe to the indicated mark (4 mL).
- Remove the Luer cap from the Gelatin Matrix Syringe carefully to avoid spilling the Gelatin Matrix granules. Connect the Gelatin Matrix Syringe to the syringe containing the Thrombin Solution. Push the plunger of the Thrombin Solution syringe to fully pass the solution quickly into the Gelatin Matrix Syringe. This constitutes “one pass”. Transfer the Gelatin Matrix-Thrombin Solution mixture back and forth between the syringes for a total of at least 20 passes. While starting to mix, do not try to force large, dry clumps of the Gelatin Matrix through the Luer connector, as it may clog. After the first several passes, most of the Gelatin Matrix should be hydrated, and the contents should then be passed rapidly between the syringes to promote thorough mixing. The FLOSEAL Matrix material should be in the syringe labeled “FLOSEAL” at the completion of mixing.
- Allow 30 seconds after preparation before product is applied to help ensure optimal product consistency and performance. To prevent premature drying of FLOSEAL Matrix, syringes can be kept connected until product is required.
- If desired, connect an Applicator tip to the FLOSEAL Matrix syringe. FLOSEAL Matrix may also be extruded directly from the syringe.
- FLOSEAL Matrix may be used up to eight (8) hours after mixing with the Thrombin Solution.

FLOSEAL Matrix Placement/Application:

Do not inject FLOSEAL Matrix into blood vessels. See the Contraindications, Warnings, Precautions, and Adverse Events sections contained in these Instructions for Use.

For best results, FLOSEAL Matrix should be in complete contact with the actively bleeding tissue surface.

The particles of FLOSEAL Matrix swell approximately 20% upon contact with blood or other fluids. Maximum swell volume is achieved within about 10 minutes.

Application Technique

Key Application Steps:

1. Apply FLOSEAL Matrix directly to the source of bleeding.
2. Maintain FLOSEAL Matrix at the site (source of bleeding) for approximately two (2) minutes with gentle approximation.
   - For ease of application, steps 1 and 2 may be combined by applying FLOSEAL Matrix onto a moist gauze or cottonoid and using it to deliver FLOSEAL Matrix directly to the source of bleeding.
3. Use adequate amounts of FLOSEAL Matrix to completely cover the tissue defect.
4. Work quickly.

5. Always irrigate excess FLOSEAL Matrix away gently, so as not to disturb the new clot and use suction to remove excess.

Detailed Application Steps

- Identify the source of bleeding at the tissue surface. This is the target site for FLOSEAL Matrix application.
- Manually approximate a gauze sponge moistened with sterile (non-heparinized) saline against the bleeding surface and use the Applicator tip (or syringe tip) to dispense FLOSEAL Matrix between the sponge and the bleeding surface. The gauze sponge will hold FLOSEAL Matrix in place against the bleeding surface in the presence of active bleeding. Apply enough FLOSEAL Matrix to create a small "mound" of material at the source of bleeding. FLOSEAL Matrix may also be applied directly onto a moist gauze or cottonoid and delivered directly to the source of bleeding.
- For tissue defects ("divots" or "craters"), begin applying FLOSEAL Matrix at the deepest part of the lesion, and continue applying material as the syringe (or Applicator tip, if used) is withdrawn from the lesion. This "back-filling" action will ensure that FLOSEAL Matrix comes into contact with the entire bleeding surface at the tissue defect.
- Apply a gauze sponge moistened with sterile (non-heparinized) saline to approximate the FLOSEAL Matrix against the bleeding surface, conforming it to the lesion.
- After approximately two (2) minutes, lift the gauze sponge and inspect the wound site. Once bleeding has ceased, excess FLOSEAL Matrix (not incorporated in the hemostatic clot) should always be removed by gentle irrigation and suctioned from the treatment site.
- If the gauze sponge adheres to the newly formed clot, irrigate the sponge with non-heparinized saline to minimize disruption of the clot.
- In cases of persistent bleeding, indicated by saturation and bleeding through the granules, insert the Applicator tip through the center of the mass of previously placed FLOSEAL Matrix to deliver fresh FLOSEAL Matrix as close as possible to the tissue surface. After re-application of FLOSEAL Matrix, resume approximation with a gauze sponge for up to another two (2) minutes, and then inspect the site again. Repeat re-application if necessary.
- Once bleeding has ceased, excess FLOSEAL Matrix, material not incorporated in the hemostatic clot, should always be removed by gentle irrigation and suctioned away from the treatment site.
- Do not disrupt the FLOSEAL Matrix-clot complex by physical manipulation. FLOSEAL Matrix incorporated in the hemostatic clot should be left *in situ.*

For Nasal/Sinus Applications:

For Endoscopic Sinus Surgery and Epistaxis

- Deliver FLOSEAL Matrix to the source of bleeding using a non-traumatic applicator of appropriate length attached to the FLOSEAL Matrix syringe.
- Apply sufficient FLOSEAL Matrix to liberally cover the entire bleeding surface.
- Using forceps or other appropriate instrument, carefully layer a moistened cottonoid over the FLOSEAL Matrix for 1-2 minutes to ensure the material remains in contact with the bleeding tissue. In cases of persistent bleeding, indicated by saturation and bleeding through the granules, insert the applicator tip through the center of the mass of previously placed FLOSEAL Matrix to deliver fresh material as close as possible to the tissue surface. After re-application of FLOSEAL Matrix, use a moistened cottonoid to approximate the material to the tissue for another minute, and then inspect the site. Repeat re-application if necessary.
- Once hemostasis has been achieved, remove the cottonoid. Excess FLOSEAL Matrix should always be removed with gentle irrigation or careful suction. Avoid disrupting the FLOSEAL Matrix-clot complex.

- Use of nasal packing has not been necessary when satisfactory hemostasis has been achieved with FLOSEAL Matrix.
- The use of FLOSEAL Matrix for mechanical support has not been studied.

Storage Conditions:

The FLOSEAL Matrix kit should be stored at 2 - 25 °C (36 – 77 °F).
Do not freeze.

Definition of Symbols:

Consult instructions for use

Do not reuse

STERILE Sterile

STERILE R Sterilized using irradiation

Do not inject into blood vessels

Do not use if package is damaged

Temperature Limitations

Caution: Consult accompanying documents

REF **1505116 (Case of 6)**

Manufactured by:
Baxter Healthcare SA
8010 Zurich, Switzerland

Baxter Healthcare Corporation
21026 Alexander Court
Hayward, CA 94545, USA

Customer Service 1 888-719-9955

Baxter and Floseal are registered trademarks of Baxter International Inc.
Patented: Please see www.baxter.com/productpatents

Reorder No/REF.: 1505116 (Case of 6)

Label Code: 0726933

Rev. Date: 2014-12-02

Matrice hémostatique Floseal, 5 mL

FRE

Mode d'emploi
NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRAVASCULAIRE

La matrice hémostatique FLOSEAL, également appelée matrice FLOSEAL, ne doit pas être injectée dans les vaisseaux sanguins.

Description :

La matrice FLOSEAL est composée d'une matrice gélatineuse d'origine bovine, de thrombine d'origine humaine, d'embouts applicateurs et de plusieurs accessoires pour mélanger le produit. Ces accessoires comprennent une seringue avec un raccord Luer femelle intégrant, une cuvette pour thrombine, une seringue préremplie de solution de chlorure de sodium et un adaptateur à fiole pour la reconstitution sans aiguille. Les accessoires servent à faciliter la reconstitution et le mélange de la thrombine dans la matrice gélatineuse. Les embouts applicateurs sont inclus pour faciliter l'administration de la matrice FLOSEAL sur le site à traiter. (Pour connaître le contenu précis de l'emballage, consulter le tableau dans la section « Présentation ».)

La matrice gélatineuse est composée de granules de gélatine réticulés. Elle est stérile, apyrogène et présentée dans une seringue jetable standard. La thrombine (humaine) est une préparation de poudre stérile, apyrogène, lyophilisée, traitée à la vapeur et par solvant-détergent, fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. La solution de chlorure de sodium est une solution stérile et apyrogène. Après la reconstitution de la thrombine lyophilisée dans la solution de chlorure de sodium, la solution de thrombine résultante contient 500 UI/mL de thrombine (humaine).

La thrombine (humaine) est fabriquée à partir d'un pool de plasma humain. Elle est obtenue à la suite d'une série d'étapes de séparation et de filtration suivies de l'incubation de la solution avec du chlorure de calcium afin de transformer la prothrombine en thrombine. La solution de thrombine (humaine) est ensuite soumise à une ultra/diafiltration, un traitement à la vapeur, un traitement par solvant-détergent, une filtration stérile et une lyophilisation.

La thrombine (humaine) est fabriquée à partir d'un pool de plasma humain obtenu de centres de prélèvement autorisés aux États-Unis. Il a été démontré que le traitement à la vapeur et par solvant-détergent en deux étapes utilisé lors de sa fabrication permet d'obtenir une réduction importante du titre viral. Toutefois, à ce jour, aucune procédure n'a permis d'éliminer entièrement le risque d'infectiosité virale des dérivés du plasma humain (voir Mises en garde).

Le processus de fabrication de la matrice FLOSEAL comprend des étapes de transformation visant à réduire le risque de transmission des virus. Plusieurs étapes sont effectuées lors de la fabrication du composant de la matrice gélatineuse afin de réduire le risque de transmission de virus. Les facteurs de réduction des virus (log_{10}) pour la fabrication du composant de la matrice gélatineuse sont affichés dans le tableau ci-dessous.

Facteurs de réduction de l'élimination des virus et/ou de l'inactivation virale lors de la fabrication de la matrice gélatineuse

	Facteur de réduction des virus – virus testés	
Étape de fabrication	**BVD***	**PVP***
Traitement de base (NaOH)	> 5,4	4,0
Réticulation chimique	> 5,0	1,1
Traitement thermique	> 6,5	1,9

*** BVD** : Virus de la diarrhée virale des bovins, un modèle pour le virus de l'hépatite C; **PVP** : Parvovirus porcin, un modèle pour les virus non enveloppés, dont le virus de l'hépatite A.

La fabrication de la thrombine comprend un processus de traitement d'inactivation virale à la vapeur et par solvant-détergent en deux étapes. Les facteurs de réduction des virus (log_{10}) de la thrombine sont affichés dans le tableau ci-dessous.

Facteurs de réduction de l'élimination des virus et/ou de l'inactivation virale Composant de thrombine						
Facteurs de réduction moyens [log_{10}] de la charge virale pour les virus testés						
Étape de fabrication	**VIH-1**	**VHA**	**BVD**	**VPR**	**VMS**	**B19V**
Capture de masse du précurseur de la thrombine	3,2	1,5	1,8	2,5	1,2	1,7
Traitement thermique à la vapeur	> 5,5	> 4,9	> 5,3	> 6,7	1,0	> 4
Traitement par solvant-détergent	> 5,3	n.d.	> 5,5	> 6,4	n.d.	n.d.
Chromatographie par échange d'ions	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	3,6	n.d.
Facteur de réduction globale (FRG)	> 14,0	> 6,4	> 12,6	> 15,6	5,8	> 5,7

n.d. = non déterminé

VIH-1 : Virus de l'immunodéficience humaine de type 1; **VHA** : Virus de l'hépatite A; **BVD** : Virus de la diarrhée virale des bovins, un modèle pour le virus de l'hépatite C; **VPR** : Virus de la pseudorage, un modèle pour les virus ADN enveloppés, dont le virus de l'hépatite B; **VMS** : Virus minute de la souris, un modèle du parvovirus humain B19; **B19V** : Parvovirus humain B19.

La matrice FLOSEAL est une combinaison du composant de la matrice gélatineuse et du composant de thrombine (humaine) reconstituée. La thrombine doit être ajoutée au composant de la matrice gélatineuse avant l'utilisation. La matrice FLOSEAL est biocompatible et se résorbe en 6 à 8 semaines, ce qui correspond à la cicatrisation normale. La matrice FLOSEAL est conçue pour une administration topique seulement.

Indications :

La matrice FLOSEAL est indiquée au cours d'interventions chirurgicales (sauf ophtalmiques) en tant qu'adjuvant à l'hémostase lorsque la maîtrise des hémorragies, allant des suintements aux jets de sang, par ligature ou autres procédures traditionnelles, est inefficace ou impraticable.

Contre-indications :

- Ne pas injecter ou comprimer la matrice FLOSEAL dans les vaisseaux sanguins. Ne pas appliquer la matrice FLOSEAL en l'absence de débit sanguin, comme dans le cas de vaisseaux clampés ou de pontage, car cela peut entraîner la formation d'un important caillot intravasculaire, voire le décès.
- Afin d'éviter un risque de réactions allergiques/anaphylactoïdes ou d'accidents thromboemboliques qui peuvent mettre la vie en danger, ne pas injecter la matrice FLOSEAL dans un vaisseau sanguin ou un tissu.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL dans la couture d'une incision de la peau, car cela peut nuire à la guérison des parois cutanées en raison de l'interposition mécanique de la gélatine.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL chez des patients ayant des allergies connues aux substances d'origine bovine.

Mises en garde :

- La matrice FLOSEAL contient de la thrombine fabriquée à partir de plasma humain. Les dérivés du plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus qui peuvent provoquer des maladies. Le risque de transmission d'agents infectieux par ces produits a été réduit par un contrôle de la sélection des donneurs de plasma en vue

d'exclure ceux ayant été exposés à certains virus. Cette sélection est effectuée par l'analyse des dons pour détecter certaines infections virales courantes et par l'inactivation et l'élimination de certains virus. Malgré ces mesures, il est impossible d'exclure totalement la possibilité de transmission de maladies par ces produits. Comme ce produit est un dérivé du sang humain, son administration comporte un risque de transmission d'agents infectieux tels que des virus et, en théorie, l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les médecins et autres professionnels de la santé sont tenus de signaler à Baxter Healthcare Corporation TOUTE infection ayant pu être transmise par ce produit. Le médecin doit discuter avec le patient des avantages et des risques associés à ce produit.

- La matrice FLOSEAL n'est pas conçue pour remplacer la pratique de techniques chirurgicales méticuleuses, la mise en place adéquate de ligatures ou toute autre intervention hémostatique traditionnelle. La matrice FLOSEAL sert à maîtriser les saignements lors d'une chirurgie, des suintements aux jets de sang, et ne doit pas être utilisée en tant qu'agent hémostatique prophylactique.
- L'excès de matrice FLOSEAL (matériau non incorporé dans le caillot hémostatique) doit toujours être retiré en irriguant délicatement le point d'application. Une irrigation minutieuse est nécessaire lorsque la matrice est utilisée à l'intérieur, autour ou à proximité du foramen de l'os, d'une zone osseuse, de la colonne vertébrale, du cerveau ou des nerfs crâniens.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL en présence d'infection. Utiliser la matrice FLOSEAL avec précaution sur les endroits contaminés du corps. En cas d'infection ou d'abcès à l'endroit où la matrice FLOSEAL a été appliquée, une autre intervention chirurgicale pourrait être nécessaire afin de retirer le matériel infecté et d'effectuer un drainage.
- Les chirurgiens doivent tenir compte du volume d'expansion d'environ 20 % de la matrice FLOSEAL après l'application du produit et de ses effets possibles sur les régions anatomiques en périphérie. Le volume d'expansion maximal est atteint en une dizaine de minutes.
- L'innocuité et l'efficacité de la matrice FLOSEAL au cours de procédures ophtalmiques n'ont pas été définies.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL pour maîtriser les ménorragies ou les hémorragies intra-utérines après un accouchement.
- L'innocuité et l'efficacité de la matrice FLOSEAL n'ont pas été établies chez les enfants et les femmes enceintes.
- Ne pas utiliser d'air pour enlever les résidus de la matrice FLOSEAL sur l'embout applicateur.

Précautions :

Généralités

- Pour utilisation unique seulement. Ne pas stériliser de nouveau.
- Comme dans le cas des autres agents hémostatiques, les cliniciens doivent tenir compte du risque d'introduction par inadvertance de particules hémostatiques dans le système vasculaire, particulièrement pendant des interventions chirurgicales nécessitant l'exposition ou l'ouverture d'une veine large ou de multiples veines (plexus veineux). Cela pourrait causer des accidents thromboemboliques potentiellement mortels, au moment de l'application ou pendant la période postopératoire.
- Puisque la solution de thrombine peut être dénaturée lorsqu'elle entre en contact avec des solutions contentant de l'alcool, de l'iode ou des ions de métaux lourds, il faut nettoyer la région d'application et enlever tout antiseptique pouvant contenir de telles substances avant d'appliquer la matrice FLOSEAL.
- Il est conseillé de rapprocher délicatement les tissus lorsque la matrice est placée dans des cavités ou dans des espaces fermés.

- Comme dans le cas des autres agents hémostatiques, il ne faut pas aspirer la matrice FLOSEAL dans la circulation extracorporelle ou dans les circuits de récupération du sang autologues. Il a été démontré que des fragments d'agents hémostatiques à base de collagène peuvent passer à travers les filtres de transfusion de 40 µm des systèmes de récupération du sang.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL sur des surfaces osseuses où des adhésifs comme le méthacrylate de méthyle ou d'autres adhésifs à base d'acrylique doivent être utilisés pour fixer un dispositif prothétique. On aurait constaté que le collagène microfibrillaire réduisait la solidité des adhésifs à base de méthacrylate de méthyle utilisés pour fixer les dispositifs prothétiques aux surfaces osseuses.
- Ne pas utiliser la matrice FLOSEAL pour le traitement primaire des troubles de la coagulation.
- L'innocuité et l'efficacité de l'utilisation combinée de la matrice FLOSEAL et de poudres ou de solutions antibiotiques n'ont pas été établies.
- Aucune étude clinique randomisée n'a validé l'innocuité et l'efficacité de son utilisation au cours de procédures neurochirurgicales et urologiques.
- Au cours des procédures urologiques, la matrice FLOSEAL ne doit pas être laissée dans le bassinet du rein ni dans les uretères afin d'éliminer l'apparition éventuelle d'un foyer de formation de calculs.
- On a signalé dans le cadre de la pharmacovigilance que l'utilisation non indiquée de la matrice FLOSEAL comme agent prophylactique contre les récidives hémorragiques, l'irrigation insuffisante de l'excédent de produit ou d'autres facteurs cliniques peuvent causer une réaction inflammatoire accrue pouvant prolonger l'absorption de FLOSEAL au-delà de 6 à 8 semaines. Cette réaction peut nuire au suivi postopératoire et à la prise de décision clinique.
- Ne pas couper les embouts applicateurs.

Renseignements à l'intention des patients

- À l'heure actuelle, certains virus comme le parvovirus humain B19 sont particulièrement difficiles à éliminer ou à inactiver. Le parvovirus humain B19 atteint plus gravement les femmes enceintes et les sujets immunodéprimés. Les symptômes d'infection par le parvovirus humain B19 sont la fièvre, la somnolence, les frissons et l'écoulement nasal, suivis, environ deux semaines plus tard, d'éruptions cutanées et d'arthralgie. On incitera les patients à consulter leur médecin advenant de tels symptômes.

Carcinogenèse, mutagenèse et troubles de fertilité

- Aucune étude à long terme sur les animaux n'a été menée pour évaluer le pouvoir cancérogène de la matrice FLOSEAL, ni pour déterminer les effets de la matrice sur la fertilité.

Utilisation pendant la grossesse

- On ignore si la matrice FLOSEAL peut nuire au foetus lorsqu'elle est administrée à une femme enceinte ou si elle peut altérer la capacité de reproduction. La matrice FLOSEAL doit être prescrite à une femme enceinte uniquement en cas de nécessité absolue.

Effets indésirables de la matrice FLOSEAL :

Au cours d'un essai clinique contrôlé en parallèle, randomisé et prospectif utilisant la matrice FLOSEAL à base de thrombine d'origine bovine, un total de 309 patients ont reçu la matrice FLOSEAL ou le témoin (éponge de gélatine + thrombine). Les effets indésirables les plus fréquents enregistrés pendant et après l'application des agents hémostatiques ont été

l'anémie, la fibrillation auriculaire, l'infection et l'hémorragie. Le tableau suivant contient une liste complète des effets indésirables signalés chez plus de 1 % des patients ayant été en observation au cours de l'essai clinique de base pour le groupe recevant la matrice FLOSEAL. Les effets indésirables correspondants signalés dans le groupe témoin sont indiqués aux fins de comparaison. Aucun des effets indésirables observés n'a été jugé par le chirurgien comme étant « probablement lié » à l'utilisation de la matrice FLOSEAL.

Effets indésirables signalés chez plus de 1 % des patients ayant participé à l'essai clinique sur la matrice FLOSEAL

Effet indésirable	Matrice FLOSEAL	Témoin (éponge de gélatine + thrombine)
Anémie	12 (8 %)	7 (4 %)
Fibrillation auriculaire	10 (6 %)	8 (5 %)
Infection	10 (6 %)	11 (7 %)
Hémorragie	6 (4 %)	6 (4 %)
Pneumonie	6 (4 %)	2 (1 %)
Infection urinaire	6 (4 %)	3 (2 %)
Éruption cutanée	5 (3 %)	3 (2 %)
Œdème	5 (3 %)	1 (< 1 %)
Hypotension	4 (3 %)	2 (1 %)
Détresse respiratoire	4 (3 %)	3 (2 %)
Confusion	4 (3 %)	0 (0 %)
Déchirure durale	4 (3 %)	4 (3 %)
Fibrillation ventriculaire	4 (3 %)	3 (2 %)
Arythmie	4 (3 %)	0 (0 %)
Insuffisance cardiaque du côté droit	3 (2 %)	2 (1 %)
Thrombose artérielle	3 (2 %)	8 (5 %)
Fièvre	3 (2 %)	2 (1 %)
Atélectasie	3 (2 %)	1 (< 1 %)
Épanchement pleural	3 (2 %)	5 (3 %)

Ces chiffres reflètent le nombre de patients dans chaque groupe de traitement signalant au moins un effet indésirable correspondant à un système anatomique modifié de la 5e édition de COSTART. Pour chaque niveau récapitulatif (effet indésirable), les patients ne sont comptés qu'une fois.

Autres effets indésirables observés chez 1 % ou moins des patients ayant participé à l'essai clinique sur la matrice FLOSEAL : infarctus du myocarde, cellulite, pneumothorax, douleur, accident vasculaire cérébral, hallucinations, paresthésie, bradycardie, abcès, diarrhée, rétention urinaire, déhiscence, ulcère de la peau, réaction transfusionnelle, dyspnée, arrêt cardiaque, oedème pulmonaire, dorsalgie, tachycardie ventriculaire, neuropathie, insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire rénale, gastrite, nausées, nausées et vomissements, éruptions cutanées, hyperglycémie et ulcère du talon.

Les effets indésirables suivants, tous considérés « légers », ont été jugés par le chirurgien comme étant « possiblement liés » à l'utilisation de la matrice FLOSEAL : anémie (2 patients, 1 %), saignement postopératoire léger (1 patient, < 1 %) et inflammation locale (1 patient, < 1 %). Aucun autre effet indésirable n'a été considéré comme lié à l'utilisation de la matrice FLOSEAL par le chirurgien.

Les personnes sensibles aux produits d'origine bovine peuvent présenter des réactions allergiques.

Agents hémostatiques à base de gélatine : effets indésirables

- Les agents hémostatiques à base de gélatine peuvent constituer un foyer d'infection et de formation d'abcès. On a également observé qu'ils peuvent accentuer la croissance bactérienne.
- Des granulomes de cellules géantes ont été observés aux points d'implantation lorsqu'ils sont utilisés dans le cerveau.
- On a observé que l'accumulation de liquide stérile peut entraîner une compression du cerveau et de la colonne vertébrale.
- De nombreux effets neurologiques ont été signalés lors de l'utilisation d'agents hémostatiques à base de gélatine absorbables aux fins de laminectomies, notamment le syndrome de la queue de cheval, la sténose du canal rachidien, la méningite, l'arachnoïdite, les céphalées, les paresthésies, la douleur, le dysfonctionnement de la vessie et de l'intestin, et l'impuissance.
- L'utilisation d'agents hémostatiques à base de gélatine absorbables lors de la réparation des anomalies durales liée aux laminectomies et aux craniotomies a été associée à divers symptômes : fièvre, infection, paresthésies des jambes, cervicalgies et dorsalgies, incontinence de la vessie et de l'intestin, syndrome de la queue de cheval, vessie neurogène, impuissance et parésie.
- L'utilisation d'agents hémostatiques à base de gélatine absorbables a été associée à la paralysie, en raison de la migration du produit dans le foramen de l'os entourant la colonne vertébrale, et à la cécité, en raison de la migration du produit dans l'orbite de l'oeil lors d'une lobectomie, d'une laminectomie et de la réparation d'une fracture du crâne frontale et du lobe lacéré.
- Des réactions relatives aux corps étrangers telles que l'« encapsulation » du liquide ou l'hématome ont été observées aux points d'implantation.
- Une fibrose excessive et une fixation prolongée du tendon ont été signalées lors de l'utilisation des éponges à base de gélatine absorbables pour la réparation d'un tendon coupé.
- Un syndrome de choc toxique a été signalé à la suite de l'utilisation d'agents hémostatiques à base de gélatine absorbables lors d'une chirurgie du nez.
- L'utilisation d'agents hémostatiques absorbables au cours d'une tympanoplastie a entraîné les effets indésirables suivants : fièvre, échec de l'absorption et perte auditive.

Effets indésirables liés à la thrombine humaine :

Comme pour tout autre dérivé du plasma, des réactions anaphylactoïdes ou anaphylactiques peuvent survenir dans de rares cas. Aucun effet indésirable du genre n'a été signalé dans le cadre d'essais cliniques au cours desquels un autre produit fabriqué à l'aide du même composant de thrombine humaine a été utilisé. Des réactions légères peuvent être maîtrisées par des antihistaminiques; une hypotension grave nécessite une intervention immédiate selon les principes du traitement de choc.

Équivalence de la thrombine bovine et humaine :

La performance de la matrice FLOSEAL à base de thrombine humaine a été comparée à celle de la matrice FLOSEAL originale (à base de thrombine bovine) sur des échantillons carrés de foie de porcs présentant des saignements.

Les débits sanguins des lésions créées dans un modèle de foie de porc ont été enregistrés à des heures précises et ont été analysés statistiquement selon les méthodes de Blackwelder et

Chang modifiées pour des variables continues. Cette analyse a démontré que la performance de la matrice FLOSEAL (thrombine humaine) est équivalente à celle de la matrice FLOSEAL (thrombine bovine) avec une valeur $p < 0,001$ à chaque intervalle de temps.

De plus, chaque lésion a été notée de façon subjective relativement au saignement aux heures ci-dessus. Ces données ont été analysées à l'aide des méthodes de Blackwelder et Chang quant aux proportions. Les résultats pour toutes les lésions chez les animaux ont montré que la matrice FLOSEAL (thrombine humaine) et la matrice FLOSEAL (thrombine bovine) étaient équivalentes pour chaque intervalle de temps avec une valeur $p = 0,015$.

Études cliniques :

Objectifs et conception de l'étude : Une étude prospective, randomisée, contrôlée, multicentrique et à spécialités multiples a été menée à l'aide d'une préparation de la matrice FLOSEAL contenant de la thrombine bovine et du chlorure de sodium comme diluant. Trois cent neuf (309) patients ont participé à l'étude menée dans 10 centres. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la matrice FLOSEAL pour la maîtrise des saignements peropératoires, comparativement à celles d'une éponge commercialisée de gélatine absorbable composée d'agents hémostatiques, USP (« éponge de gélatine ») + thrombine. Cette étude a été conçue afin de démontrer que le taux de réussite de la matrice FLOSEAL était équivalent au taux de réussite du témoin. Les patients devant subir des chirurgies cardiaques, vasculaires, orthopédiques ou de la colonne vertébrale ont également été admis.

Les patients ont été répartis au hasard uniquement après qu'il fut déterminé que l'hémorragie ne pouvait être maîtrisée à l'aide de méthodes traditionnelles (p. ex., pression directe, sutures et/ou cautérisation) parce qu'elles étaient inefficaces ou impraticables. La maîtrise adéquate de l'hémorragie était définie comme l'arrêt du saignement dans les 10 minutes suivant l'application de l'agent. Le critère d'évaluation principal était la réussite de l'hémostase au premier point de saignement traité. Un des critères d'évaluation secondaires était le temps nécessaire à la survenue de l'hémostase au premier point de saignement traité. Même si de nombreux points de saignement ont été traités chez un même patient, seul le premier point de saignement traité a été utilisé pour déterminer l'efficacité primaire, car il s'agissait du seul point de traitement réellement déterminé au hasard.

Résultats de l'étude clinique :

Critère d'évaluation principal : Le critère d'évaluation principal, l'arrêt du saignement de la première lésion dans un délai maximal de 10 minutes, a été réussi à 96 % dans le groupe traité par la matrice FLOSEAL et à 77 % dans le groupe témoin. Selon le test de Blackwelder et Chang, le traitement et le témoin ont été équivalents, utilisant une valeur Δ (différence cliniquement significative) de 0,15 ($p < 0,0001$). Selon le test de Cochran-Mantel-Haenszel ($p < 0,001$), la différence entre le traitement et le témoin a également été statistiquement significative.

Les données relatives au critère d'évaluation principal ont été stratifiées selon les spécialités chirurgicales individuelles et les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Hémostase dans un délai maximal de 10 minutes – Première lésion seulement (patients en intention de traiter)

Catégorie de patients	Matrice FLOSEAL	Témoin
Tous les patients	96 % (149/156)	77 % (118/153)
Chirurgies cardiaques	94 % (45/48)	60 % (27/45)
Chirurgies vasculaires	93 % (40/43)	76 % (35/46)
Chirurgies de la colonne vertébrale/orthopédiques	98 % (64/65)	90 % (56/62)

Dans l'ensemble de patients devant subir une chirurgie cardiaque, 88 des 93 patients (95 %) ont subi une chirurgie avec pontage cardiopulmonaire extracorporel. La matrice FLOSEAL

a été utilisée aux fins de l'hémostase avant l'annulation des effets de l'héparine causée par l'administration du sulfate de protamine chez 19 des 46 patients. Le sulfate de protamine annule les effets anticoagulants de l'héparine. Les résultats de l'hémostase dans un délai de 10 minutes pour les patients ayant reçu de l'héparine, dans les groupes traités par la matrice FLOSEAL et par le témoin, avant et après l'annulation des effets de l'héparine causée par l'administration de sulfate de protamine, sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Réussite de l'hémostase dans un délai de 10 minutes, avant et après l'administration de protamine (patients ayant subi une chirurgie cardiaque seulement)		
Groupe	**Avant protamine**	**Après protamine**
Matrice FLOSEAL	89 % (17/19)	96 % (26/27)
Témoin	36 % (5/14)	75 % (21/28)

Le taux de réussite de la matrice FLOSEAL n'a pas semblé être influencé par l'administration ou non de sulfate de protamine au patient. Cette conclusion est tirée du fait que le taux de réussite de la matrice FLOSEAL avant l'administration de sulfate de protamine était similaire au taux de réussite après l'administration de sulfate de protamine. Comparativement, le taux de réussite de l'hémostase dans le groupe témoin était nettement inférieur avant l'annulation des effets de l'héparine engendrée par l'administration de sulfate de protamine.

Critère d'évaluation secondaire : Un des critères d'évaluation secondaires était le temps nécessaire à la survenue de l'hémostase au premier point de saignement traité. Les données correspondant au délai avant l'hémostase sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage cumulatif des patients présentant une hémostase complète Première lésion (protocole valide pour patients*)		
Intervalle de temps	**Matrice FLOSEAL**	**Témoin**
0 à 1 minute	41 % (62/153)	21 % (32/150)
1 à 2 minutes	69 % (106/153)	32 % (48/150)
2 à 3 minutes	85 % (130/153)	48 % (72/150)
3 à 6 minutes	93 % (143/153)	68 % (102/150)
6 à 10 minutes	97 % (149/153)	77 % (115/150)
**Six (6) patients, dont 3 dans le groupe traité par la matrice FLOSEAL et 3 dans le groupe témoin, ont été exclus de l'étude en raison de déviations du protocole lors des mesures de l'hémostase au premier point de saignement.*		

Lors de la stratification des données par spécialité chirurgicale, les délais médians avant l'hémostase du groupe traité par la matrice FLOSEAL étaient inférieurs à ceux du groupe témoin, et ce, pour toutes les spécialités. Les délais médians sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Délai médian avant l'hémostase pour la première lésion seulement (protocole valide – lésions)		
	Délai médian avant l'hémostase en minutes (intervalle de confiance de 95 %*)	
Catégorie de patients	**Matrice FLOSEAL**	**Témoin**
Tous les patients	2,0 (1,5; 2,5)	6,0 (5,5; 6,0)
Chirurgies cardiaques	2,8 (2,0; 4,0)	8,0 (6,0; 8,5)
Chirurgies vasculaires	2,5 (2,0; 4,0)	6,5 (4,5; 8,0)
Chirurgies de la colonne vertébrale/ orthopédiques	1,5 (1,0; 1,5)	3,0 (2,0; 4,5)

**Intervalle de confiance avec la correction de Bonferroni.*

Résultats de l'étude préclinique :

Une étude préclinique a été menée sur un modèle de foie de lapin percé et lacéré pour évaluer l'efficacité hémostatique de la matrice FLOSEAL préparée avec de la thrombine humaine traitée à la vapeur et par solvant-détergent et en utilisant comme diluant une solution de chlorure de calcium ou de chlorure de sodium. L'étude n'a révélé aucune différence en ce qui a trait à l'efficacité hémostatique de la matrice FLOSEAL lorsque la thrombine humaine traitée à la vapeur et par solvant-détergent était reconstituée avec une solution de chlorure de calcium ou de chlorure de sodium.

Utilisation de la matrice FLOSEAL comme agent hémostatique pour les saignements de nez/des sinus :

La matrice FLOSEAL (thrombine bovine) a été utilisée comme agent hémostatique pour la maîtrise des saignements opératoires et postopératoires (épistaxis) dans le cadre de chirurgies du nez/des sinus chez 18 patients (30 points d'application). Les patients ont été observés pendant 24 heures après la chirurgie, et les complications et épisodes d'épistaxis ont été enregistrés durant cette période. Les saignements peropératoires ont cessé aux 30 points d'application (100 %). Aucune complication peropératoire n'a été signalée dans ce groupe. Un patient a présenté des symptômes d'épistaxis 6 heures après la chirurgie; ce patient a été traité sans incident et a reçu son congé de l'hôpital le lendemain de la chirurgie.

Présentation :

La matrice FLOSEAL est présentée selon la configuration indiquée dans le tableau ci-dessous.

Configuration de la matrice hémostatique FLOSEAL	
Matrice gélatineuse	Thrombine
• 1 seringue de 5 mL avec matrice gélatineuse • 1 seringue de 5 mL avec raccord Luer femelle intégral pour préparation de la matrice • 1 cuvette pour la thrombine • 1 autocollant « Thrombine » pour la cuvette • 2 embouts applicateurs	• 1 fiole de thrombine (humaine) traitée à la vapeur et par solvant-détergent, 2 500 UI • 1 seringue de 5 mL préremplie de solution de chlorure de sodium à 0,9 %, pour injection, USP • 1 adaptateur sans aiguille pour la fiole • 1 autocollant « Thrombine » pour la seringue

L'emballage comprend également le présent mode d'emploi de la matrice hémostatique FLOSEAL.

Mode d'emploi :

La thrombine doit être ajoutée à la matrice gélatineuse avant utilisation.

La seringue préremplie de solution de chlorure de sodium est conçue pour la préparation de la solution de thrombine et ne devrait être utilisée qu'à cet effet.

Vérifier l'intégrité du contenu de l'emballage de la matrice FLOSEAL. Ne pas utiliser si les fioles ou l'emballage ont été ouverts ou endommagés.

Ouverture de l'emballage

- Placer la fiole de thrombine, la seringue préremplie de solution de chlorure de sodium et l'adaptateur de la fiole hors du champ stérile.
- Ouvrir l'emballage extérieur contenant la matrice gélatineuse et déposer l'emballage intérieur stérile dans le champ stérile. Une fois placé dans le champ stérile, l'emballage intérieur peut être ouvert n'importe quand.

Préparation de la solution de thrombine

- Retirer l'emballage et le capuchon Luer de la seringue préremplie de solution de chlorure de sodium. Retirer le capuchon amovible de plastique de la fiole de thrombine. Désinfecter le bouchon en caoutchouc de la fiole de thrombine avec une solution germicide et laisser sécher. Ne pas utiliser de préparations contenant de l'iode comme la Bétadine pour désinfecter.
- Retirer le couvercle de l'emballage de l'adaptateur de la fiole. En tenant l'emballage de l'adaptateur de la fiole, fixer la seringue préremplie de solution de chlorure de sodium au raccord Luer de l'adaptateur de la fiole et retirer complètement l'emballage de l'adaptateur de la fiole.
- En tenant l'adaptateur de la fiole, percer le bouchon de caoutchouc de la fiole de thrombine. Transférer tout le contenu de la seringue de solution de chlorure de sodium dans la fiole de thrombine. Laisser la seringue fixée à l'adaptateur de la fiole et y apposer l'autocollant « Thrombine ».
- Agiter doucement la fiole de thrombine avec l'adaptateur de la fiole et la seringue y étant toujours fixés jusqu'à dissolution complète de la thrombine. Une fois reconstituée, la solution de thrombine peut être utilisée immédiatement ou conservée dans la fiole jusqu'à quatre (4) heures après la reconstitution.
- Aspirer la solution de thrombine dans la seringue maintenant étiquetée « Thrombine ».
- L'air dans la fiole peut être rapidement évacué avant l'aspiration afin de faciliter le transfert de la solution dans la seringue. Dévisser le raccord de la seringue d'un quart (1/4) de tour et puis visser pour resserrer. S'assurer que la connexion de la seringue et de l'adaptateur de la fiole est solide avant d'aspirer la solution dans la seringue.
- Une fois le transfert complété, retirer la seringue contenant la solution de thrombine de l'adaptateur de la fiole.
- Placer la cuvette pour thrombine fournie dans l'emballage du composant de la matrice gélatineuse dans le champ stérile et y apposer l'autocollant « Thrombine ». Transférer la solution de thrombine de la seringue au champ stérile en déversant le contenu dans la cuvette pour thrombine.
- Jeter la fiole de thrombine vide, l'adaptateur de la fiole et la seringue étiquetée « Thrombine » comme il se doit.

Mélange de la solution de thrombine dans la matrice gélatineuse

- Une seringue vide de 5 mL pourvue d'un raccord Luer femelle intégral est fournie avec le composant de la matrice gélatineuse. À l'aide de cette seringue, aspirer la solution de thrombine de la cuvette pour thrombine dans la seringue de 5 mL vide jusqu'à la ligne indiquée (4 mL).
- Retirer délicatement le capuchon du raccord Luer de la seringue de la matrice gélatineuse afin d'éviter de renverser les granules de la matrice gélatineuse. Raccorder la seringue contenant la matrice gélatineuse à celle contenant la solution de thrombine. Appuyer sur le piston de la seringue de solution de thrombine pour rapidement transférer toute la solution dans la seringue contenant la matrice gélatineuse. Cette opération constitue « un passage ». Le transfert du mélange de la solution de thrombine-matrice gélatineuse d'une seringue à l'autre se fait en au moins vingt passages. Au moment de mélanger, ne pas essayer de forcer de gros amas secs de matrice gélatineuse dans le raccord Luer, car il pourrait s'obstruer. Après les quelques premiers passages, la majeure partie de la matrice gélatineuse devrait être hydratée. Le contenu devrait donc passer rapidement entre les seringues pour faciliter le mélange complet. À la fin du mélange, la matrice FLOSEAL doit se retrouver dans la seringue identifiée « FLOSEAL ».
- Laisser reposer pendant 30 secondes après la préparation avant d'appliquer le produit

pour assurer une consistance et une performance optimales. Afin d'éviter l'assèchement prématuré de la matrice FLOSEAL, les seringues peuvent rester raccordées jusqu'au moment d'utiliser le produit.

- Au besoin, fixer un embout applicateur à la seringue de la matrice FLOSEAL. La matrice FLOSEAL peut aussi être extrudée directement de la seringue.
- La matrice FLOSEAL peut être utilisée jusqu'à huit (8) heures après le mélange avec la solution de thrombine.

Mise en place/application de la matrice FLOSEAL :

Ne pas injecter la matrice FLOSEAL dans les vaisseaux sanguins. Voir les Contre-indications, les Mises en garde, les Précautions et les Effets indésirables du présent mode d'emploi.

Pour de meilleurs résultats, la matrice FLOSEAL doit être en contact complet avec la surface du tissu en hémorragie.

Les particules de la matrice FLOSEAL gonflent d'environ 20 % au contact avec le sang ou d'autres liquides. Le volume d'expansion maximal est atteint en une dizaine de minutes.

Technique d'application

Principales étapes d'application :

1. Appliquer la matrice FLOSEAL directement au point de saignement.
2. Maintenir la matrice FLOSEAL sur le point de saignement (site du saignement) pendant 2 minutes en rapprochant délicatement les tissus.
    - Pour faciliter l'application, on peut combiner les étapes 1 et 2 en appliquant la matrice FLOSEAL directement sur le site du saignement au moyen d'une gaze ou d'une compresse de type Cottonoid humide.
3. Utiliser une quantité adéquate de matrice FLOSEAL pour recouvrir complètement les anomalies tissulaires.
4. Travailler rapidement.
5. Éliminer doucement l'excédent de matrice FLOSEAL par irrigation, en prenant soin de ne pas perturber le caillot nouvellement formé.

Étapes d'application détaillées

- Localiser la source de l'hémorragie à la surface du tissu. Il s'agit de l'endroit où il faut appliquer la matrice FLOSEAL.
- Apposer manuellement une compresse de gaze humectée de solution saline stérile (sans héparine) sur la surface en hémorragie et utiliser l'embout applicateur (ou l'embout de la seringue) pour distribuer la matrice FLOSEAL entre l'éponge et la surface en hémorragie. La compresse de gaze maintiendra la matrice FLOSEAL en place sur la surface en hémorragie. Appliquer une quantité suffisante de matrice FLOSEAL pour créer un petit « amas » de matière au site du saignement. Il est aussi possible d'appliquer la matrice FLOSEAL directement sur le site du saignement au moyen d'une gaze ou d'une compresse de type Cottonoid humide.
- Dans le cas d'anomalies tissulaires (« dépressions » ou « cratères »), commencer par appliquer la matrice FLOSEAL sur la partie la plus creuse de la lésion et continuer d'appliquer le produit en retirant la seringue (ou l'embout applicateur, le cas échéant) de la lésion. Cette action de « remplissage » permettra de s'assurer que la matrice FLOSEAL entre en contact avec toute la surface qui saigne au point d'anomalie tissulaire.
- Appliquer une compresse de gaze humectée de solution saline (sans héparine) stérile pour maintenir la matrice FLOSEAL sur la surface qui saigne, en s'adaptant à la lésion.

- Après environ deux (2) minutes, soulever la compresse de gaze et vérifier la plaie. Si la plaie ne saigne plus, l'excès de matrice FLOSEAL (non incorporée dans le caillot hémostatique) doit toujours être retiré de la région d'application en l'aspergeant et en l'aspirant délicatement.
- Si la compresse de gaze adhère au nouveau caillot, asperger la compresse de solution saline sans héparine pour minimiser la perturbation du caillot.
- En cas d'hémorragie persistante, marquée par la saturation et le saignement entre les granules, insérer l'embout applicateur au centre de la masse de matrice FLOSEAL précédemment déposée afin d'appliquer une nouvelle quantité de FLOSEAL aussi près que possible de la surface du tissu. Après une nouvelle application de la matrice FLOSEAL, apposer de nouveau une compresse de gaze pendant un maximum de deux (2) minutes, puis vérifier le point de saignement. Répéter cette étape au besoin.
- Si la plaie ne saigne plus, l'excès de matrice FLOSEAL non incorporée dans le caillot hémostatique doit être retiré de la région d'application en l'aspergeant et en l'aspirant délicatement.
- Ne pas perturber le caillot de matrice FLOSEAL par des manipulations physiques. La matrice FLOSEAL incorporée dans le caillot hémostatique devrait être laissée en place.

Applications nasales/sinusales :

Chirurgie endoscopique des sinus et d'épistaxis

- Appliquer la matrice FLOSEAL au site du saignement à l'aide d'un applicateur atraumatique d'une longueur appropriée fixé à la seringue de la matrice FLOSEAL.
- Appliquer une quantité suffisante de matrice FLOSEAL pour couvrir abondamment toute la surface qui saigne.
- À l'aide de pinces ou d'un autre instrument approprié, placer délicatement une gaze de coton ou une compresse de type Cottonoid humide sur la matrice FLOSEAL pendant environ 1 à 2 minutes afin que le produit reste en contact avec le tissu en hémorragie. En cas d'hémorragie persistante, marquée par la saturation et le saignement entre les granules, insérer l'embout applicateur au centre de la masse de matrice FLOSEAL précédemment déposée, aussi près que possible de la surface du tissu. Après une nouvelle application de la matrice FLOSEAL, apposer de nouveau une gaze de coton ou une compresse de type Cottonoid humide pendant une minute, puis vérifier le point de saignement. Répéter cette étape au besoin.
- Après l'hémostase, retirer la gaze de coton ou la compresse de type Cottonoid. L'excès de matrice FLOSEAL doit être retiré en l'aspergeant délicatement ou en l'aspirant soigneusement. Éviter de perturber le caillot formé en partie de la matrice FLOSEAL.
- Il n'est pas nécessaire de procéder au tamponnement de la fosse nasale quand l'hémostase par la matrice FLOSEAL a été satisfaisante.
- L'utilisation de la matrice FLOSEAL pour le soutien mécanique n'a pas été étudiée.

Conditions d'entreposage :

La trousse de la matrice FLOSEAL doit être conservée à une température de 2 °C à 25 °C (de 36 °F à 77 °F).

Ne pas congeler.

Légende :

Consulter le mode d'emploi

Ne pas réutiliser

STERILE

Stérile

STERILE R

Stérilisé par rayonnement

Ne pas injecter dans les vaisseaux sanguins

Ne pas utiliser si l'emballage est endommagé

Limites de température

Mise en garde : consulter les documents d'accompagnement

REF

1505116 (boîte de 6)

Fabriqué par :

Baxter Healthcare SA
8010 Zurich, Suisse

Baxter Healthcare Corporation
21026 Alexander Court
Hayward, CA 94545, É.-U.

Service à la clientèle 1 888 719-9955

Baxter et Floseal sont des marques de commerce déposées de Baxter International Inc.
Brevet : consulter www.baxter.com/productpatents

Nº de renouvellement/RÉF. : 1505116 (boîte de 6)

Code de l'étiquette : 0726933

Date de révision : 2014-12-02